

# 神澤医学賞受賞講演

## 卵巣における卵胞発育・閉鎖の調節機構の分子的解明

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学 准教授 矢野 哲

卵巣内の卵胞は gonadotropin の刺激により recruitment され発育を開始するが、通常一つの卵胞が主席卵胞として選択され、他の卵胞は発育が遅延し、やがて閉鎖に至る。この卵胞の選択的発育と閉鎖の誘導・調節機構については未だ不明な点が多く、その分子・細胞レベルでの解明は、排卵障害を有する不妊症の診断法、治療法の確立に重要な課題である。卵胞閉鎖は顆粒膜細胞のアポトーシスを介して起きることが明らかになっている (1)。まず、免疫染色および in situ hybridization 法によりラット卵巣において Fas は初期閉鎖卵胞の顆粒膜細胞に、Fas リガンドは卵に局在し、この相互作用が顆粒膜細胞のアポトーシスを誘導することを in vitro で示し、Fas/Fas リガンドシステムが卵胞閉鎖誘導機構の一つであることを明らかにした (2)。これは、Fas/Fas リガンドシステムが免疫細胞以外で機能していることを示した最初の報告である。次に卵巣における一酸化窒素 (NO) 情報伝達系の役割を検討し、顆粒膜細胞の誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) により合成される NO は未熟卵胞において安定化因子として機能しており、NO 産生の一過性の低下が卵胞発育・閉鎖 (卵胞の選択的発育) を誘導していることを示した (3-5)。さらに、顆粒膜細胞において、Fas/Fas リガンドシステムは caspase 系を介してアポトーシスを誘導し iNOS の発現を抑制する一方、NO は caspase の発現を抑制して Fas/Fas リガンドシステムによるアポトーシスを阻止することを明らかにした。すなわち、卵胞閉鎖過程において Fas/Fas リガンドシステムと NO との間にクロストークの存在することが示唆された (6)。両者の精緻なバランスが、卵胞の運命を決定していると考えられる。このクロストークに関する機序の探索により、種々の卵巣疾患の診断と治療に対する新たな指針が提示される可能性がある。

### 参考文献

1. Yano T, Yano N, Matsumi H, Morita Y, Tsutsumi O, Schally AV, Taketani Y. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone analogs on the rat ovarian follicle development. **Horm Res** 48 (suppl 3): 35-41, 1997.
2. Hakuno N, Koji T, Yano T, Kobayashi N, Tsutsumi O, Taketani Y, Nakane PK. Fas/Apo-1/CD95 system as a mediator of granulosa cell apoptosis in ovarian follicle atresia. **Endocrinology** 137: 1938-1948, 1996.
3. Matsumi H, Yano T, Osuga Y, Kugu K, Tang X, Xu JP, Yano N, Kurashima Y, Ogura T, Tsutsumi O, Koji T, Esumi H, Taketani Y. Regulation of nitric oxide synthase to promote cytotostasis in ovarian follicular development. **Biol Reprod** 63:141-146, 2000.

4. Matsumi H, Yano T, Koji T, Yano N, Tsutsumi O, Momoeda M, Osuga Y, Taketani Y. Evidence for an inverse relationship between apoptosis and inducible nitric oxide synthase expression in rat granulosa cells: a possible role of nitric oxide in ovarian follicle atresia. **Endocr J** 45: 745-751, 1998.
5. Matsumi H, Yano T, Koji T, Ogura T, Tsutsumi O, Taketani Y, Esumi H. Expression and localization of inducible nitric oxide synthase in the rat ovary: a possible involvement of nitric oxide in the follicular development. **Biochem Biophys Res Commun** 243: 67-72, 1998.
6. Chen Q, Yano T, Matsumi H, Osuga Y, Yano N, Xu J, Wada O, Koga K, Fujiwara T, Kugu K, Taketani Y. Cross-Talk between Fas/Fas ligand system and nitric oxide in the pathway subserving granulosa cell apoptosis: a possible regulatory mechanism for ovarian follicle atresia. **Endocrinology** 146:808-815, 2005.